

学位授与番号	医博甲第1460号
学位授与年月日	平成13年3月22日
氏名	角山圭一
学位論文題目	Cyclooxygenase-2 Stimulates Production of Amyloid β -peptide in Neuroblastoma x Glioma Hybrid NG108-15 Cells
論文審査委員	主査 教授 山本 博 副査 教授 山下 純宏 教授 山田 正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (AD) は痴呆を主症状とする進行性疾患で、病理学的には老人班の過剰な沈着が認められる。AD 患者の脳内では、アミロイド前駆体蛋白質 (APP) から産生されるアミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) が過剰に産生され、脂質の過酸化やミクログリア活性化による炎症性物質の産生などにより神経細胞死が引き起こされると考えられている。シクロオキシゲナーゼ (COX) はアラキドン酸からプロスタグランジンを合成する酵素で、COX-1 と COX-2 の2つのアイソザイムがある。この酵素を阻害する非ステロイド性抗炎症薬を長期間服用する慢性関節リウマチ患者では AD の発症頻度が低いという疫学調査がある。また、AD 患者の脳内で COX-2 の発現レベルが健常者に比べて上昇し、その病態との関連が注目されている。しかし、AD の神経変性過程と COX-2 の因果関係を示す直接的な実験的証拠はまだ得られていない。そこで、AD 進展における COX-2 の病態生理機能を明らかにするために、神経機能を保持した NG108-15 細胞にヒト COX-2 遺伝子を導入して安定形質発現株を樹立した。COX-2 発現細胞においては、APP mRNA の発現レベルがコントロールに比べて約2倍に上昇していることが分かった。この APP の発現上昇は、選択的 COX-2 阻害剤である JTE-522 および非選択的 COX 阻害剤のインドメタシンによって阻害された。さらに、APP のプロセシング産物である $A\beta$ および分泌型 APP の細胞培養液中への分泌量が COX-2 発現細胞で有意に増加することが、酵素免疫測定法およびウエスタンブロット法によってわかった。この $A\beta$ および分泌型 APP の増加は、いずれも JTE-522 およびインドメタシンによって阻害された。また、COX-2 発現細胞において神経突起の有意な伸張が観察され、JTE-522 およびインドメタシンはこの神経突起の伸張促進を抑制した。以上の結果から、COX-2 は APP の発現レベルの上昇を介して $A\beta$ を増加させ、AD における神経変性の過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究は、COX-2 が APP の発現を上昇させることを初めて示し、アルツハイマー病の病態と進展メカニズムを脂質代謝の側面から明らかにしたものであり、本疾患の予防・治療上意義ある労作と評価された。